

(Aus dem Gerichtlich-Medizinischen Institut der Kgl. Universität in Neapel.
Direktor: Prof. G. Corrado.)

Serologische Untersuchungen an Arbeitern in überhitzten Räumen.

Von
Dr. Vincenzo Mario Palmieri,
ordentlichem Assistenten.

Inhaltsangabe:

Einleitende Bemerkungen und Zweck der Arbeit (S. 547).
Plan der Untersuchungen und Untersuchungstechnik (S. 548).
Komplement und Antikomplement des Serums (S. 549).
Untersuchungsprotokolle (S. 552).
Schlußfolgerungen (S. 554).
Zusammenfassung (S. 559).
Literatur (S. 560).

I. Einleitende Bemerkungen und Zweck der vorliegenden Arbeit.

Die Untersuchungen, die den Zweck haben, die von den verschiedensten Arbeitsbedingungen abhängenden physiopathologischen Zustände genauer zu bestimmen, haben immer mehr an Bedeutung und Interesse zugenommen, da sie nicht nur wichtige Beiträge zur Erforschung der allgemeinen Pathologie des Menschen sind, sondern noch viel mehr den logischen Ausgangspunkt für die Einrichtung eines rationellen Schutzes des Organismus gegen schädliche und unter Umständen krankheits-erregende Einflüsse bilden und vor allem wesentliche Elemente für die gerichtlich-medizinische Beurteilung einer bestimmten krankhaften Erscheinung hinsichtlich ihrer mehr oder weniger direkten Abhängigkeit von der sogenannten Berufsursache darstellen.

Wenn auch in Italien die Berufskrankheiten leider noch in keiner Form einer obligatorischen Versicherung unterliegen, so ermangeln sie deshalb doch nicht einer sozialen und gerichtlich-medizinischen Bedeutung, da sie an und für sich den Zustand der gesetzlich festgestellten Invalidität bestimmen können — was in Artikel 7 unseres Gesetzes über Invaliditäts- und Altersversicherung vorgesehen ist — und somit in den Bereich unserer prophylaktischen Gesetzgebung gehören, wobei der Umstand der festgestellten Abhängigkeit der Erkrankung von der Berufssarbeit erschwerend hinzukommt, der nach gewissen Pensionierungsverordnungen die Berechtigung zur Behandlung in privilegiertem Ruhezustand gibt.

Wir müssen daher nicht nur die tatsächlich vorhandenen krankhaften Zustände studieren, sondern auch diejenigen biologischen Veränderungen, die man nicht als wirkliche und eigentliche pathologische Zustände bezeichnen kann, die aber ohne Zweifel eine Bedeutung als Elemente haben, die für die Krankheit disponieren. Sie müssen als der Ausdruck einer verminderten Abwehrfähigkeit des Organismus aufgefaßt werden oder einer Entwicklungsstörung biologischer Phänomene oder Aktivität, deren Bedeutung mehr oder weniger klar hervortreten kann, die aber auf jeden Fall im normalen Organismus regelmäßig ablaufen.

Die Erforschung dieser Vorgänge verfolgen meine Untersuchungen über die Einflüsse, die der Aufenthalt in überhitzten Räumen auf den Organismus ausübt. Ich habe den Einfluß stark erhöhter Temperatur der Umgebung auf die phagocytäre Tätigkeit, auf die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten und auf die agglutinierende Eigenschaft des Serums bei Arbeitern, die in überhitzten Räumen beschäftigt sind, untersucht. Mit der vorliegenden Arbeit beabsichtige ich, einen weiteren Beitrag zu liefern, indem ich den gesamten Verlauf der Hämolyse, die Fähigkeit der Komplement- und Antikomplementbildung des Serums bei einer gewissen Anzahl von Arbeitern von und nach der Arbeit in überhitzten Räumen unter den verschiedensten Umständen studierte.

II. Plan der Untersuchungen und Untersuchungstechnik.

Gesamte hämolytische Fähigkeit und Komplementbildung des Serums.

Alle Sera sind hämolytisch für die roten Blutkörperchen aller heterologen Arten. Nur einige untereinander nahe verwandte Arten machen eine Ausnahme (Mensch und höhere Affen).

Die Hämolyse der roten Blutkörperchen in Gegenwart von heterologem Serum wird durch Einwirkung zweier Substanzen erzeugt — einer bei 56° thermolabilen, die normalerweise im Serum vorhanden ist, des Komplements, und einer thermostabilen, die gewöhnlich durch Immunisierung erzeugt wird — des Amboceptors. Diese Substanzen heißen Hämolysine. Außerdem ist festgestellt worden (*Sachs* u. a.), daß auch der Amboceptor im natürlichen normalen Serum vorhanden ist, auch ohne Immunisierung, und daß er anscheinend gleich nach der Geburt zwischen dem 3. und 6. Monat (*Gewin*), bei kranken und künstlich ernährten Kindern früher als bei anderen auftritt.

Der durch Immunisierung erzeugte Amboceptor weicht übrigens stark von den natürlichen hämolytischen Antikörpern ab. Diese werden weniger von den Blutkörperchen absorbiert, die sie nur fixieren, wenn sie gleichzeitig das Komplement fixieren können (*Sachs*). Außerdem sind sie gegenüber hohen Temperaturen weniger widerstandsfähig.

Immerhin muß das hämolytische Vermögen eines Normalserums, das wir als das totale bezeichnen, dem Zusammenwirken beider Sub-

stanzen zugeschrieben werden. Der Aufenthalt des Serums im Thermostaten kann die hämolytische Wirkung beeinflussen, und zwar sie sowohl erhöhen als abschwächen.

Analoge Veränderungen werden bei der Verdünnung beobachtet. Um die Stärke der hämolytischen Wirkung des zu untersuchenden Serums zu beurteilen, habe ich mich folgender Technik bedient: Ich habe eine bestimmte und konstante Dosis (0,1 ccm) frischen Serums, das vor nicht mehr als 24 Stunden entnommen und nicht vor 18 Stunden nach der Entnahme verwendet wurde, nachdem es im Eisschrank über dem Gerinnsel aufbewahrt war, gegenüber einer allmählich zunehmenden Menge einer 5 proz. Suspension von Hammelerythrocyten in physiologischer Kochsalzlösung nach folgendem Schema geprüft.

Frisches Versuchsserum . . . 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 0,1 ccm
5 proz. Hammelerythrocyten-

suspension 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0 „,
Physiologische Kochsalzlösung 1,0 0,9 0,8 0,7 0,6 0,5 0,4 0,3 0,2 0,1 „,

Die Mischung wurde 1 Stunde im Thermostaten bei 37° gehalten. Die größte Menge der hämolierten roten Blutkörperchen ergibt den hämolytischen Index des zu prüfenden Serums, und zwar = 1, 2, 3 . . . , je nachdem es fähig war, 0,1, 0,2, 0,3 . . . ccm einer 5 proz. Suspension Hammelerythrocyten zu hämolsieren. Im Falle von Teilhämolysen habe ich Dezimalnotierungen vorgenommen.

Es schien mir interessant, bei dem von mir untersuchten Menschen auch das Verhalten des Komplements festzustellen.

Das Verhalten des Komplements ist in verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen von mehreren Autoren studiert worden, wobei eine Zu- oder Abnahme desselben festgestellt wurde. Indessen lassen die angewandten Methoden viel zu wünschen übrig. Bisweilen hat man sogar dem Komplement eines Serums das zugeschrieben, was man auf die gesamte hämolytische Funktion hätte beziehen müssen (d. h. das Ergebnis aus der Wirkung des Komplements zusammen mit dem Amboceptor). Dies ist der wahrscheinliche Grund dafür, daß die gewonnenen Untersuchungsergebnisse bei der Prüfung des Komplementiters des menschlichen Serums stark voneinander abweichen; bei gründlicher und rationeller Technik kann man hingegen feststellen, daß der Komplementgehalt der frischen menschlichen Sera, ohne bei allen absolut gleich zu sein, doch hinreichend konstant ist, um seine etwaigen Veränderungen beurteilen zu können.

Wenn man einem menschlichen Serum homologe rote Blutkörperchen und den hämolytischen Amboceptor eines antihuman immunierten Kaninchens hinzusetzt, geht die Hämolyse ohne natürlichen hämolytischen Amboceptor vor sich, und es ergibt sich hieraus direkt der Komplementgehalt des menschlichen Versuchsserums.

Ich habe die von *Rubinstein* vorgeschlagene Methode nach folgendem Schema angewandt:

Frisches Menschen- serum	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	cem
Antihuman immuni- siertes Kaninchen- serum	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	„
5 proz. Suspension menschlicher Ery- throcyten	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	„		
Physiologische Koch- salzlösung	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	„		

Die Mischung wurde 1 Stunde im Thermostaten bei 37° gehalten. Der Komplementindex des Serums ist notiert worden = 1, 2, 3 . . . , je nachdem es gelang, als höchste Dosis 0,1, 0,2, 0,3 . . . ccm der 5 proz. Suspension menschlicher Erythrocyten zu hämolysieren.

Antikomplementäre Fähigkeit.

Es ist bekannt, daß das menschliche Serum eine antikomplementäre Eigenschaft aufweisen kann, nämlich die Eigenschaft, das Komplement (oder Teile desselben), das in einem andern Serum vorhanden ist, mit dem es unter bestimmten Bedingungen zusammentrifft, zu fixieren. Diese komplementbindende Eigenschaft kann sowohl in einem Normalserum als auch in einem pathologischen Serum vorhanden sein. In einem Normalserum kann sie nach verschiedenen Untersuchungen durch längere, über 48 Stunden dauernde Konсерvierung (*Bruck u. a.*) oder durch Verunreinigung, durch Verdünnung (*Mandelbaum*) oder durch Behandlung des betreffenden Individuums mit fremden Substanzen (*Ehrlich und Morgenroth, Dungern*) entstehen. Außerdem hat man beobachtet, daß die antikomplementäre Eigenschaft in dem ohne Inaktivierung aufbewahrten Serum stärker ausgesprochen ist als in dem nach Inaktivierung aufbewahrten. Auf Grund zahlreicher Erfahrungen mit frischem und altem Menschen- und Pferde-serum behauptet übrigens *Rubinstein*, daß das Auftreten der komplementbindenden Eigenschaft in aufbewahrtem Serum durchaus nicht regelmäßig erfolgt.

In pathologischen Zuständen hat man das Auftreten einer ausgesprochenen antikomplementären Eigenschaft häufig bei Syphilitikern, Tuberkulösen, Leprösen und Krebskranken beobachtet. Jedoch besitzt nach Almquist, Ackerberg und Jundelle das Serum der Leprösen durchaus keine antikomplementären Eigenschaften, auch nicht in großen Dosen, vorausgesetzt, daß es frisch, vor Ablauf von 18 Stunden, angewendet wird. Hingegen soll das syphilitische Serum eine so konstante antikomplementäre Eigenschaft aufweisen, daß Dreyer und Müller kein Bedenken tragen, vorzuschlagen, bei der Serodiagnose der Syphilis das Antigen auszuschalten, da das syphilitische Serum vermöge seiner hohen antikomplementären Eigenschaft an und für sich imstande sei, das Komplement zu binden, und das Antigen höchstens dazu da wäre, um diese Fähigkeit zu verstärken.

Wie dem auch sei, die Meinungen hierüber sind ziemlich widersprechend, wie auch die Resultate der Autoren, die sich damit beschäftigt haben, festzustellen, welchem Bestandteil des Serums die antikomplementäre Eigenschaft zukomme, sich widersprechen.

Nach einigen dieser Forscher kommt diese komplementbindende Eigenschaft den Lipoiden zu, nach anderen den Albuminen des Serums. So behaupten Pick und Pribram, daß die antikomplementäre Eigenschaft in dem in Äther löslichen

Teil des Serums enthalten sei. *Friedberger* und *Kumagai* hingegen bestreiten entschieden die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse und legen den Albuminen große Bedeutung bei. *Berczeller* und *Schillinger* schreiben sie der Natur der Lösungsstoffe der Lipoide zu. Indem *Bruck* feststellt, daß die Fällung der Globuline durch Alkohol schwächer vor sich geht, entsprechend dem Grade der Zunahme der antikomplementären Eigenschaft lange aufbewahrter Sera (4—5 Tage), fragt er sich, ob ein Zusammenhang zwischen dieser chemischen Veränderung und der antikomplementären Eigenschaft bestehe. In der Tat schreiben viele Autoren den Globulinen des Serums eine Bedeutung zu, andere (*Friedemann*) behaupten, daß ein Antagonismus zwischen der antikomplementären Eigenschaft der Albumine und derjenigen der Globuline vorhanden sei.

Diese sich widersprechenden Resultate könnten von der Verschiedenheit der Technik und auch davon herrühren, daß die Eiweißkörper und die Lipoide des Serums, einzeln genommen, die Wirkung des Komplements beeinflussen können, analog dem Vorgang, wie die Inaktivierung des Komplements durch eine kolloidale Substanz oder durch ein chemisches Mittel erfolgt.

Vom theoretischen Standpunkt ist die antikomplementäre Eigenschaft eine normale Eigenschaft des Serums, denn alle Sera besitzen sie, wenn auch in so geringem Maße, daß es praktisch unberücksichtigt bleiben kann. *Rubinstein* behauptet in der Tat, daß das frische normale Serum in den für gewöhnliche Fixierungsreaktionen angewandten Mengen im allgemeinen 0,005 ccm Komplement bindet. Folglich genügt es, die Hämolsindosis auf 3 Einheiten zu erhöhen, wie man es gewöhnlich bei der Wassermannschen Reaktion zu tun pflegt, um das antikomplementäre Vermögen ganz unmerklich zu machen.

Ein antikomplementäres (komplementbindendes) Serum kann man auch durch Immunisierung erhalten, und außerdem gibt es verschiedene Stoffe, die die Fähigkeit besitzen, die Wirkung des Komplements zu neutralisieren, wie Kaolin, Gelatine, mineralische Präcipitate usw.

Ich habe die Untersuchungen über die antikomplementäre Eigenschaft des Serums ausgeführt, indem ich gesteigerte Dosen von Meerschweinchenalexin mit einer konstanten Dosis menschlichen Versuchsserums (0,2 ccm) in Verbindung brachte, das $\frac{1}{2}$ Stunde lang auf 56° erwärmt worden war. Nachdem das Gemisch 1 Stunde im Thermostaten bei 37° gestanden, prüfte ich es gegenüber einem unvollständigen hämolytischen System (ohne Komplement), das 3 hämolytische Einheiten enthielt.

Das folgende Schema veranschaulicht die Versuchsanordnung:

Menschliches Serum (auf 56° erwärmt)	. . .	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Meerschweinchenserum	1 : 25	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
Physiologische Kochsalz- lösung	1 : 25	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4
Antihuman immun. Ka- ninchen serum	1 : 25	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
5 proz. Suspension Ham- melerythrocyten	1 : 25	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Physiol. Kochsalzlösung	1 : 25	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
Alles zusammen	wird	$\frac{1}{2}$	Stunde	im	Thermostaten	bei	37°	gehalten.			

Das verwendete Meerschweinchenkomplement wurde in der allgemein üblichen Weise gewonnen. Der antikomplementäre Index (Komplementbindungsindex) wurde notiert = 1, 2, 3 . . . , je nachdem wie die konstante Dosis des menschlichen Versuchsserums imstande war, die Komplementwirkung des Meerschweinchenserums bei der höchsten Dosis von 0,1, 0,2, 0,3 . . . zu neutralisieren.

III. Untersuchungsprotokolle.

Das Blut der untersuchten Individuen wurde aseptisch aus den oberflächlichen Venen der Ellenbeuge, womöglich nüchtern, entnommen. Wie gesagt, kam immer frisches, nicht über 24 Stunden altes, über dem Coagulum aufbewahrtes Serum zur Anwendung. Es gelang mir mit gewissen Schwierigkeiten, die Versuche an 34 Personen vorzunehmen. Jedoch kann ich nur 15 davon anführen, da es nicht möglich war, alle Versuche zu Ende zu führen, und zwar aus den verschiedensten Gründen, die zum großen Teil in den Versuchspersonen selbst lagen.

Ich habe meine Versuche auf Leute ausdehnen können, die in verschiedenen Berufen tätig sind, und zwar waren darunter 5 Glashüttenarbeiter, 3 Schmiede, 3 Bäcker, 3 Wäscherinnen und 1 Heizer an Bord.

Glashüttenarbeiter. Die von mir untersuchten Personen arbeiteten in derselben neapolitanischen Glashütte. Drei von ihnen, Jünglinge von 15—18 Jahren, entnahmen regelmäßig das geschmolzene Glas dem Schmelzofen und trugen es schnell zu den Blaserohren. Sie arbeiteten in einem großen und genügend gelüfteten Raum und waren folgenden Wärmeeinflüssen unterworfen: a) der ausstrahlenden Hitze während der Zeit (jedesmal ungefähr 30 Sek.), die erforderlich ist, um das Glas aus dem Schmelzofen zu holen; b) einer Temperatur von ca. 70° im Umkreis von ungefähr 1 m vom Schmelzofen; c) einer zwischen 34° und 38° schwankenden Temperatur für den Rest ihres übrigens ziemlich begrenzten Arbeitsbereiches. Der Arbeitstag dauerte 7 Stunden mit einer Pause von 1 Stunde nach den ersten 5. Die Arbeiter waren mit Hemd, Hosen und Schuhen bekleidet. Die beiden anderen Arbeiter hatten in einem unter dem Straßenniveau gelegenen, dunklen, ungenügend gelüfteten Raum, dessen einzige Öffnung der Eingang bildete, und der in wechselnder Menge Verbrennungsgase enthielt, das Feuer zu überwachen. Die Temperatur des Raumes überstieg gewöhnlich 37°, und der dauernde Aufenthalt daselbst war ausnehmend qualvoll, vor allem, wenn die schützenden Ofenvorsetzer geöffnet wurden und die Gehilfen das Feuer durch den Ofenrost wieder anfachten. Der Arbeitstag dieser Leute betrug 6 Stunden, aber sie hielten sich nicht dauernd in diesem ungesunden Raum auf, sondern sie konnten sich öfter in einem anstoßenden Raum bewegen, der auch zur Aufbewahrung der Kleider diente.

In den ersten 3 Fällen entnahm ich die Blutproben am Montag vormittag, nachdem also die Arbeiter die größtmögliche Zeit von der Arbeitsstätte entfernt gewesen waren, und zwar die erste Probe vor der Arbeit und die zweite nach 5stündiger Arbeit, während der einstündigen Pause. Bei den beiden anderen, die keine eigentliche Arbeitspause hatten, entnahm ich das Blut vor und nach ihrer 6ständigen Arbeitszeit.

Schmiedearbeiter. Die 3 von mir untersuchten Schmiede arbeiteten in einem kleinen Raum, der ihr Eigentum war (es handelte sich um einen Vater und seine beiden Söhne), während fast eines ganzen Arbeitstages ohne einen richtigen und genauen Stundenplan. Die Arbeitsstätte bestand aus einem Raum von ungefähr $5 \times 6 \times 6$ m, war ungenügend beleuchtet und wenig gelüftet, mit einer einzigen Öffnung, die vom Eingang gebildet wurde. Die Temperatur des Raumes betrug gewöhnlich über 35° in der Jahreszeit, in der ich diese Untersuchungen anstellte, d. h. im Frühjahr und in Neapel, wo die Außentemperatur $14-19^\circ$ beträgt; $1/2$ m vom Ofen betrug die Temperatur ungefähr 60° . Diese Personen lösten einander ohne Unterschied in den verschiedenen Verrichtungen ab (Unterhaltung des Feuers, Hämmern des erhitzen Materials bei Rot- und Weißglut usw.). Sie waren mit ärmellosem Trikothemd, Hosen und Schuhen bekleidet und schwitzten reichlich.

Nachdem ich mich bei diesen und bei den anderen von mir untersuchten Personen ihres guten Gesundheitszustandes vergewissert hatte, begann ich meine Untersuchungen aus den oben angeführten Gründen am Montag vormittag und bei der ersten Arbeitspause um 1 Uhr, bevor die Leute gewöhnlich daran gingen, das von Hause gesandte Mittagessen einzunehmen.

Bäcker. Die 3 von mir untersuchten Bäcker gehörten 3 verschiedenen Bäckereien an. Sie arbeiteten jedoch unter fast gleichen Bedingungen. Während des ganzen Tages -- außer einigen kurzen Ruhepausen in den Stunden geringeren Kundenandranges -- waren sie mit dem Anzünden und Bedienen des Feuers sowie mit dem Backen der Kuchen beschäftigt. In 2 von den 3 Fällen bestand der Arbeitsraum aus einer Art von Verschlag, der dunkel und nur durch die Eingangstür spärlich gelüftet war. Der eingemauerte Ofen und die Vorrats-Reisigbündel nahmen einen großen Platz ein, und die jungen Leute waren dem Einfluß der direkt aus dem stets geöffneten Ofenloch ausstrahlenden Glut ausgesetzt, bei einer Temperatur von $33-35^\circ$. Die Bäcker waren mit ärmellosem Trikothemd und Hosen bekleidet und schwitzten reichlich. Einer von ihnen hatte im Gesicht und an den unbekleideten Körperstellen einige charakteristische erythematartige Hitzflecke. Im 3. Fall stand der Ofen direkt im Verkaufsraum, der geräumiger und besser gelüftet war als die vorher beschriebenen. Die Zimmertemperatur war nicht übermäßig hoch, wenn auch immerhin reichlich, zwischen

32 und 34° im Arbeitsbereich des Bäckergesellen, der sich gewöhnlich nicht mehr als 1—1½ m von der Ofenöffnung entfernte.

Wäschereiarbeiterinnen. Drei weitere Untersuchungen wurden an den Arbeiterinnen einer Dampfwäscherei gemacht. Sie arbeiteten in einem großen, genügend gelüfteten und beleuchteten Raum der Waschanstalt, der aber dauernd eine Temperatur von ca. 34° aufwies. Die Hitze wurde noch unerträglicher durch die großen Mengen von Dampf, der den die zu waschende Wäsche enthaltenden Behältern sowie den Leitungen entströmte, aus welchen die heiße Flüssigkeit herauströpfte. Die Frauen waren vollständig, wenn auch knapp bekleidet.

Ich nahm die Untersuchungen am Montag um 8 Uhr vor Beginn der Arbeit und während der üblichen Pausen vor.

Schiffsheizer. Es gelang mir, Untersuchungen an einem Heizer auf einem der kleinen Dampfboote anzustellen, die den Dienst zwischen Neapel und den kleinen Nachbarinseln Procida und Ischia versehen. Für die Überfahrt von Neapel nach Forio di Ischia braucht man 11 Stunden mit Einschluß von 4 Stunden Aufenthalt am Landungsplatz in Forio. Die Temperatur des Maschinenraumes bewegte sich während der Überfahrt um 37°.

Um die Versuchsergebnisse augenscheinlicher zu machen, fassen wir sie in der folgenden Tabelle zusammen.

Nr. d. Falles	Alter und Geschlecht	Hämolytischer Index		Komplement-index		Antikomplementindex		Arbeitsdauer	Art der Arbeit
		vor der Arbeit	nach der Arbeit	vor der Arbeit	nach der Arbeit	vor der Arbeit	nach der Arbeit		
1	18 ♂	3,5	2	4	4	2	5	5	Glashüttenarbeiter
2	15 ♂	4	3	3,5	3	2	4	5	"
3	17 ♂	3	2	6	6	2	5	5	"
4	34 ♂	4,5	2	5,5	5,5	3	6	6	Feuerbedienung in d. Glashütte
5	27 ♂	6	3,5	4,5	5	2	4	6	" " " "
6	43 ♂	5	3,5	6,5	6,5	3	5	4½	Schmied
7	19 ♂	4,5	3	7	7	3	6	4½	"
8	17 ♂	7	3,5	5	5	2	6	4½	"
9	26 ♂	4	3,5	5	4,5	4	4	6	Bäcker
10	31 ♂	3	2	4,5	4,5	2	4	6	"
11	38 ♂	2,5	2	4	4	2	6	5	"
12	18 ♀	4,5	2,5	5,5	5,5	2	5	4	Wäscherin
13	23 ♀	2,5	1,5	4	4	3	4	4	"
14	22 ♀	3	1,5	3,5	3	2	5	4	"
15	35 ♂	6	4	6	6	4	5	7	Schiffsheizer

IV. Schlußfolgerungen.

Die Prüfung der erhaltenen Resultate, einzeln und in ihrem Gesamtergebnis, gibt Anlaß zu einigen Betrachtungen. Vor allem sehen wir, daß bei ständiger Arbeit in überhitzten Räumen einige Eigenschaften

des Serums und hauptsächlich das hämolytische Vermögen sowie die komplementbindende (antikomplementäre) Fähigkeit desselben wichtige Veränderungen aufweisen.

Bei den vorgenommenen Untersuchungen zeigt die hämolytische Kraft des Serums unter gleichen Bedingungen nach einigen Stunden Arbeit bei hoher Temperatur ständig und deutlich eine Abschwächung. Während 1 ccm des frischen menschlichen, nichtverdünnten und nicht-inaktivierten Versuchsserums die Fähigkeit besaß, 0,25 bis 0,70 ccm einer 5 proz. Suspension von Hammelerythrocyten zu hämolysieren, löste die gleiche Serummenge bei den folgenden Untersuchungen 0,15 bis 0,40 ccm auf, mit Schwankungen nach unten, die in den einzelnen Fällen 0,05—0,35 ccm der Blutkörperchensuspension betrugen.

Die Untersuchungen der antikomplementären Eigenschaft ergaben: Während vor dem Aufenthalt im überhitzten Raum 0,20 oder höchstens 0,30 ccm Meerschweinchenserum, vermischt mit 0,20 ccm inaktivierten Serums der Versuchsperson und $\frac{1}{2}$ Stunde bei 37° gehalten, imstande waren, 1 ccm der 5 proz. Hammelerythrocytenemulsion vollständig zu hämolysieren, waren bei der folgenden Untersuchung unter denselben Bedingungen für dieselbe Menge Menschen serum 0,80—0,60 ccm erforderlich mit Schwankungen nach oben, die in den einzelnen Fällen 0,10—0,40 ccm betragen. Nur in einem Falle (9) blieb die Dosis unverändert.

Es ist zu bemerken, daß das verwendete Meerschweinchenkomplement beständig den hämolytischen Titer = 2 aufwies (d. h. 0,20 ccm Serum waren imstande, das Titersystem zu hämolysieren, das aus 0,3 ccm eines 10 proz. gegen Hammelblut immunisierten Kaninchenserums und 1 ccm einer 5 proz. Suspension von Hammelerythrocyten zusammengesetzt war). Daher können wir nicht im wahren Sinne des Wortes von dem Vorhandensein einer antikomplementären Eigenschaft derjenigen menschlichen Sera sprechen, die bei den vor der Arbeit vorgenommenen Untersuchungen einen antikomplementären Titer = 2 aufwiesen, denn 0,20 ccm Meerschweinchen serum bilden die Minimaldosis, die notwendig ist, um die Hämolyse unter normalen Bedingungen zu erzeugen.

In 6 Fällen war hingegen der antikomplementäre Titer höher als 2, auch vor Beginn der Tagesarbeit (Fall 4, 6, 7, 8, 9 und 10). Da es sich um Individuen handelte, die frei von Affektionen waren, die bekanntermassen die komplementbindende Fähigkeit des Serums erhöhen, so möchte ich den erhöhten antikomplementären Titer und dessen Andauern trotz der 36stündigen Ruhe der Wirkung der Arbeit in überhitzten Räumen zuschreiben.

Eine solche Erklärung würde von uuzweifelhafter Bedeutung sein, um festzustellen, daß die serologischen Veränderungen, die bei diesen

Leuten beobachtet werden, nicht nur vorübergehend sind, sondern auch noch einige Zeit nach Entfernung aus dem schädlichen Raum fortbestehen.

Eine weitere wichtige Erwägung ist die, daß nur wenige Stunden der Arbeit ($4\frac{1}{2}$ —7 Stunden in unseren Fällen) in überhitzen Räumen genügen, um die beobachteten Veränderungen hervorzurufen, die qualitativ in den verschiedenen untersuchten Fällen recht stark voneinander abweichen, offenbar im Zusammenhang mit der verschiedenen biologischen individuellen Reaktion auf einen bestimmten Reiz.

Die Eigenschaft der Komplementbildung ist hingegen keinen Änderungen unterworfen, oder dieselben sind sehr gering (Fall 2, 5, 9, 14).

Daß die beobachteten Veränderungen mit dem Aufenthalt in überhitzen Räumen in Verbindung zu bringen sind, halte ich für unzweifelhaft aus folgenden Gründen: 1. die untersuchten Personen waren, wie gesagt, genau beobachtet worden, so daß irgendeine krankhafte Affektion die bekannteren serologische Veränderungen hätte herbeiführen können, ausgeschlossen war; 2. die Sera wurden ganz frisch und nicht verdünnt verwendet; 3. in allen Versuchen wurden übereinstimmende Resultate erzielt — und diesen Umstand halte ich für den Hauptbeweis.

Hierbei ist hervorzuheben, daß meine Untersuchungen aus ersichtlichen Gründen an Personen, die unter verschiedenen Bedingungen arbeiteten, vorgenommen wurden. Bei einigen fand ich tatsächlich Ermüdung, bei anderen (z. B. bei den Arbeiterinnen in der Waschanstalt) konnte ich hingegen nicht finden, daß sie im wahren Sinne des Wortes ermüdet waren; die Arbeitsräume waren verschiedener Art; enge (Bäcker) oder große (Glasbläsereien, Waschanstalten), sie waren verschieden gelüftet und beleuchtet, mehr oder weniger Staub, Feuchtigkeit, Verbrennungsgase usw. enthaltend, so daß *der einzige allgemeine Faktor*, der ohne Unterschied in allen Fällen sich vorfand, *die hohe Temperatur war*.

Übrigens verhehle ich mir nicht die Möglichkeit, daß das eine oder andere der obengenannten Elemente unter besonderen Umständen in irgendeiner Weise auf einige der von mir untersuchten serologischen Eigenschaften hätte Einfluß haben können. Aber diese Möglichkeit verändert nicht den Wert der von mir erzielten Resultate, da sich immer eine Übereinstimmung zwischen den Versuchsergebnissen feststellen ließ, und zwar unter Verhältnissen, in denen die genannten Einflüsse bald fehlten, bald in verschiedenen Formen vorhanden waren. Damit ist der Weg für weitere Untersuchungen über den störenden Einfluß der Ermüdung, der Verbrennungsgase usw. auf diese oder jene Immunitätseigenschaften des Serums gekennzeichnet.

Wenn wir in Betracht ziehen, daß die beobachteten Temperaturen

nicht die höchsten sind, denen die Versuchspersonen im Laufe des Jahres (z. B. im Sommer) ausgesetzt sind, so können wir hieraus folgern, daß die beobachteten Veränderungen nicht die bedeutendsten sind, die unter solchen Bedingungen sich vollziehen.

Welche Auslegung können wir nun nach Feststellung dieser Prämisse den erhaltenen Ergebnissen geben?

Die Abnahme der hämolytischen Fähigkeit des Serums bei Menschen, die in überhitzten Räumen arbeiten, ist zweifelsohne das Merkmal für eine verringerte Abwehrfähigkeit des Organismus; und in der Tat wissen wir nicht, wie der Körper gegenüber der Einführung von heterogenen Erythrocyten in den Kreislauf reagiert, indem er sie hämolsiert, d. h. sie zu zerstören versucht.

Diese Eigenschaft ist es eben, die zur Bereitung der hämolytischen Sera mittels Immunisierung ausgenutzt wird. Das menschliche Serum hämolsiert außerdem auf natürliche Weise, nämlich ohne besondere Immunisierung, die Hammelerythrocyten.

Wie entsteht die geschilderte Abschwächung der hämolytischen Eigenschaft bei Menschen unter den beobachteten Umständen?

Vor langer Zeit hat *Bordet* beobachtet, daß die Hämolyse in zwei Phasen verläuft: zuerst gruppieren sich die roten Blutkörperchen in Anhäufungen, und dann werden sie zerstört. Diese beiden Vorgänge können sogar in verschiedener Stärke beobachtet werden, indem es möglich ist, daß ein Serum starke agglutinierende Fähigkeit und geringe Zerstörungskraft besitzt und umgekehrt. Dieses Agglutinationsvermögen des Serums ist besonders gegenüber denjenigen roten Blutkörperchen, durch die es immunisiert worden ist, zu beobachten. Man nimmt daher an, daß die beiden Vorgänge der Hämolyse durch zwei verschiedene Substanzen hervorgerufen werden: durch die agglutinierende Substanz, gewöhnlich Amboceptor genannt (*Substance sensibilisatrice, Bordet*), die bei 56° thermostabil ist, und die lytische thermolabile Substanz oder das Komplement (*Büchner*).

Ich habe schon in früher veröffentlichten Untersuchungen nachgewiesen, daß bei Personen, die bei hoher Temperatur arbeiten, die Anhäufung der Erythrocyten gehemmt ist, so daß das Serum nicht mehr imstande ist, die Bildung von Blutkörperchenansammlungen, die zuweilen recht kompakt sind und durch Übereinanderlagerung in Form von Säulen entstehen, zu bewerkstelligen. Da nun die erste Phase der Hämolyse eben in der durch die agglutinierende oder sensibilisierende Substanz hervorgerufenen Ansammlung der roten Blutkörperchen in Gruppen besteht, kann man annehmen, daß in solchen Fällen eine Veränderung gerade des Amboceptors erfolgt, die sich in einer mehr oder weniger ausgesprochenen Hemmung der gruppenweisen Ansammlung der Erythrocyten äußert.

Zu einer solchen Schlußfolgerung führt uns noch eine andere wichtige Beobachtung: wir wissen, daß die gesamte hämolytische Fähigkeit eines Serums aus zwei Substanzen — dem Amboceptor und dem Komplement — herstammt. Nun haben wir bei unseren Untersuchungen beobachtet, daß während der hämolytische Index nach der Arbeit in überhitzten Räumen ständig abnimmt, der Komplementindex keine wesentliche Änderung aufweist. Diese Tatsache dient also zur Bestätigung der Ansicht, daß die Verminderung der hämolytischen Eigenschaft einer Abschwächung des Amboceptors zuzuschreiben ist.

Dies ist übrigens der häufigste Fall in der Praxis, denn im allgemeinen begegnen wir Fällen, in denen ein schwach hämolytisches menschliches Serum eine bedeutende Wirksamkeit wieder erlangt, wenn man ihm eine mehr oder weniger große Dosis von hämolytischem Kaninchenserum, das gegen Hammelblut immunisiert ist, hinzufügt. Viel seltener dagegen (4 mal in 72 von *Rubinstein* beobachteten Fällen von schwach-hämolytischem Serum) ist es notwendig, wechselnde Dosen von Meerschweinchenserum hinzuzufügen, das von Natur nicht hämolytisch ist.

Deshalb scheint die Erklärung durchaus richtig, daß die Abschwächung des hämolytischen Vermögens des Serums bei den von uns untersuchten Personen die Folge einer Verminderung der an den Amboceptor gebundenen agglutinierenden Fähigkeit ist.

Es bliebe noch übrig, den Mechanismus zu erklären, wie der Amboceptor, eine thermostabile Substanz, durch die erhöhte Außentemperatur verändert werden kann; aber über diesen Punkt wagen wir keine Hypothese auszusprechen, indem wir uns darauf beschränken, zu bemerken, daß die Phänomene sich im lebenden Organismus sehr oft in einer ganz anderen Weise entwickeln als *in vitro*.

Was nun das Vorhandensein einer ausgesprochenen antikomplementären Eigenschaft des Serums bei den in überhitzten Räumen arbeitenden Personen betrifft, ist die Bemerkung angebracht, daß diese Eigenschaft weder der langen Aufbewahrung noch der Verdünnung des Serums zugeschrieben werden kann, wie es manchmal bei normalem Serum vorkommt, sondern der Grund dafür müßte nach unserer Meinung in der Möglichkeit zu suchen sein, daß unter dem Einfluß der hohen Außentemperatur im Serum kolloidale Gleichgewichtsstörungen entstehen, wodurch die komplementbindende Fähigkeit erhöht wird.

Ob diese Eigenschaft mehr dem einen oder dem anderen Serumbestandteil zuzuschreiben ist, können wir allerdings nicht entscheiden. Wir haben schon anfangs bemerkt, daß hinsichtlich dieser Frage unter den Autoren Unsicherheit herrscht, und andererseits erlaubt uns unsere Untersuchung nicht, in Einzelheiten der Frage einzugehen. Wenn wir von der Tatsache ausgehen, daß die Agglutinationsfähigkeit des

Serums bei denselben Personen merklich herabgesetzt ist, und uns erinnern, daß *Mino* die Steigerung dieser Fähigkeit des Serums mit einem reicherem Gehalt desselben an Globulinen in Verbindung setzt, können wir durch Analogie folgern, daß bei Personen, die in überhitzten Räumen arbeiten, Gleichgewichtsstörungen erfolgen, wobei die Albuminfraktion die Globulinfraktion überwiegt, und daß dieses Übergewicht das Auftreten einer merklichen antikomplementären Eigenschaft zur Folge hat.

Wir sehen somit darin eine Bestätigung der Untersuchungen *Friedbergers* und *Kumagais* sowie *Brucks*.

Wir haben aber experimentell dieses Überwiegen der Albumine über die Globuline im Serum unserer Versuchspersonen nicht bestätigen können und andererseits glauben wir aus ersichtlichen Gründen nicht¹⁾, daß der Zusammenhang zwischen der Globulinvermehrung und der Erhöhung der Agglutinationsfähigkeit (und der Senkungsgeschwindigkeit) so eng und sicher sei, wie aus anderen Untersuchungen hervorgehen dürfte. Deswegen wagen wir es nicht, uns mehr für die eine als für die andere Erklärung auszusprechen.

Aus demselben Grunde berühren wir auch nicht die komplizierte Frage der Beziehungen zwischen Komplement- und Antikomplementwirkung.

Was uns augenblicklich interessiert, ist die Feststellung, daß bei den von uns untersuchten Personen nach mehr oder weniger langem Aufenthalt in überhitzten Räumen eine ausgesprochene antikomplementäre Eigenschaft im Serum auftritt analog derjenigen, wie sie bei einigen Infektionskrankheiten (Syphilis, Tuberkulose, Lepra) oder bei Krankheiten zweifelhaften Ursprungs (Krebs) beobachtet wird.

V. Zusammenfassung.

Zusammenfassend glauben wir folgendes feststellen zu können: Bei gesunden, unter verschiedenen Bedingungen arbeitenden Menschen erscheint das gesamte *hämolysische Vermögen* des Serums merklich herabgesetzt. Wir sind der Ansicht, daß dies von einer Erschwerung der Agglutination der Erythrocyten zum Zwecke ihrer nachfolgenden Zerstörung abhängt, einer Fähigkeit, die dem Amboceptor zugeschrieben wird.

Eine solche Auslegung wird noch bestätigt durch die Feststellung, daß das *Komplement*, mithin das lytische Hämolsin, bei denselben Personen unverändert bleibt.

Das Serum weist unter denselben Bedingungen ein ausgesprochenes komplementbindendes (antikomplementäres) Vermögen auf.

¹⁾ V. V. M. *Palmieri*, Senkungsgeschwindigkeit und Agglutination unter besonderen Arbeitsbedingungen. Studium 1926, H. 3.

Diese Feststellungen veranlassen uns zu dem Schluß, daß einige der Abwehrkräfte des Organismus, mittels welcher er sich gewöhnlich gegen schädliche Einflüsse schützt, bei Menschen, die in überhitzten Räumen arbeiten, deutliche Veränderungen erleiden.

Literaturverzeichnis.

- Ackerberg, Almkvist und Jundelle*, Lepra **8**, Nr. 2. 1910. — *Berczeller und Schillinger*, Biochem. Zeitschr. **90**, 215. 1919. — *Bordet*, Ann. de l'inst. Pasteur 1898—1906. — *Bruck*, Münch. med. Wochenschr. 1917. — *Buechner*, Verhandl. d. 7. Kongr. f. inn. Med. 1892; Arch. f. Hyg. **10** u. **17**; Berlin. klin. Wochenschr. 1901, S. 854. — *Dreyer*, zitiert nach *Rubinstein*. — *Dungern*, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 36. — *Ehrlich und Morgenroth*, Berlin. klin. Wochenschr. 1901, S. 250, 569, 598. — *Friedberger und Kumagai*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **13**. 1912. — *Friedemann*, Zeitschr. f. Hyg. **67**. 1910. — *Gewin*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **13**. 1912. — *Mandelbaum*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 29. — *Mino*, Rif. med. 1923, Nr. 4, 17 u. 21. — *Müller*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **23**, 306. 1915. — *Olof Thomsen und Bjarnhendison*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **7**. 1910. — *Palmieri*, La Sicilia sanitaria 1924, Nr. 11; Studium 1926, H. 2. — *Pick und Pribram*, Biochem. Zeitschr. **9**, Nr. 5 u. 6. 1919. — *Rubinstein*, Sérologie et sérodiagnostic. Maloine éd. 1921. — *Sachs*, Münch. med. Wochenschr. 1904, S. 304. — *Trinchese*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 34, S. 1336.
-